

## 〔 研究 〕

# All-Trans retinoic acidによる 急性前骨髄球性白血病 (APL) の分化誘導療法典型例について

京都第二赤十字病院 中央検査部 血液検査室

奥野 晶三 池田 守 芦田 英之 小林 丈夫

平川 正貴 福井 悦雄 加藤 元一

(同 内科)

林 英夫 赤荻 照章 魚嶋 伸彦

**Key words :** Promyelocytic leukemia・All-Trans Retinoic Acid・  
分化誘導療法・PML-RAR $\alpha$  キメラ遺伝子

## 【 は じ め に 】

All. Trans. Retinoic. Acid (ATRA) 療法による急性前骨髄球性白血病完全寛解症例を経験したので形態学的成熟分化過程を中心に報告する。

## 【 症 例 】

患 者 : 女性 54歳

主 訴 : 口腔、口唇の腫脹及び圧痛。

既往歴 : 家族歴 : 特記すべき事なし。

現病歴 : 平成8年2月26日、上記主訴にて近

医受診。血液検査にて白血病細胞陽性との検査機関より報告を受け、精査目的で同年2月28日、当院入院。

## 【 入院時検査表1 】

末梢血は、WBC 1100/ $\mu$ l RBC 200  $\times$  10<sup>4</sup>/ $\mu$ l Hb 6.2g/dl Ht 19.3% Plt 12.2  $\times$  10<sup>4</sup>/ $\mu$ l と著明な白血球減少と貧血を認めた。白血球分類はBl 2% Pro 21% My 2% Meta 1% St 3% Seg 6% Ly 64% Mo 1

% Eb 2/WBC100。凝固検査ではPT 16.6秒 (46.8%) APTT 24.6秒 Fib 76mg/dl TT 30.4% HP 85.7% S-FDP 193.0  $\mu$ g/ml ATⅢ 124% APL 34% PLG 60% Dダイマ - 40.30  $\mu$ g/mlと著明なDIC所見が、認められた。生化学検査では異常値は、認められなかった。

理学的、神経学的所見 : 眼瞼結膜、貧血様。眼球結膜黄染なし、表在性リンパ節触知せず。神経学的異常所見なし。

## 【 骨 髄 検 査 】

有核細胞数 38.7万と過形成で巨核球数 0/ $\mu$ l。分類はBl 0.2% Pro 92.4% Eo 0.2% Ly 4.4% Mo 0.2% Mitosis 0.4% 多染性赤芽球 2.2%

白血病細胞は、写真①に示す様に、細胞質は比較的豊かで粗剛な顆粒と多数のAuer小体を認め核クロマチン網工は繊細から細顆粒状まで多彩で分葉傾向を伴い核小体は、不明瞭であった。

写真②は、末梢血での白血病細胞です。



表1 入院時検査成績

C B C 検査	WBC 1100	RBC 200×10 <sup>4</sup>	Hb 6.2g/dℓ	Ht 19.3 %	Plt 12.2×10 <sup>4</sup>		
W B C 分類	Bl 2 %	Pro 21 %	Myel 2 %	Meta 1 %	St 3 %	Seg 6 %	Ly 64 %
	Mo 1 %	Eb 2/WBC100					
骨 髄 検 査	Ncc 38.7×10 <sup>4</sup>	Bl 0.2 %	Pro 92.4 %	Eo 0.2 %	Ly 4.4 %	Mo 0.2 %	mitose 0.4 % NPEB 2.2 %
組織化学的染色	DAB 染色(+++) SBB 染色(+++) PAS 染色(+) Fe 染色sid48 % αナフチールブチレート ES(-) ナフトール ASD ES(+++)						
細胞表面マーカー	CD1 7.1	CD2 16.5	CD3 11.0	CD4 35.0	CD5 26.9	CD7 26.6	
	CD8 14.2	CD10 22.9	CD13 75.5	CD14 12.9	CD19 23.4		
	CD20 24.6	CD33 85.8	HLDR 20.2				
凝 固 検 査	Pt 16.6秒	46.8 %	APTT 24.6秒	Fib 78mg/dℓ	トロンボ 30.4 %		
	へパ 85.7 %	SFDP 193.0	ATⅢ 124 %	APL 31 %	PLG 60 %		
	Dダイマー 40.30						
化 学 検 査	TP 7.5	ALB 3.93	GLO 3.57	A/G 1.10	T-Bil 0.4	ALP 48	
	GOT 15	GPT 5	LDH 382	UN 16.0	CRE 0.5	UA 3.7	GLU 115
	Na 142	K 3.9	Cl 100	T-Cho 235	CRP 1.49		

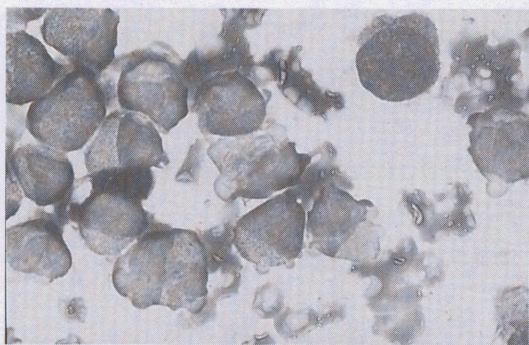


写真1 骨髓×100 初診時

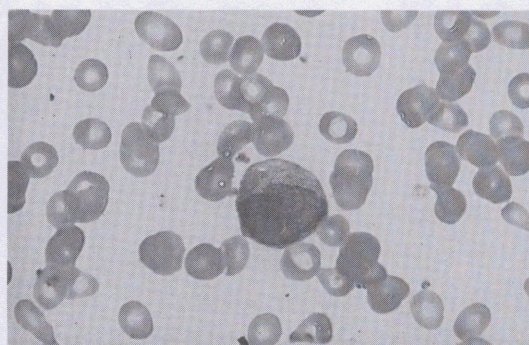


写真2 末梢血×100 初診時



写真3 DAB染色×100

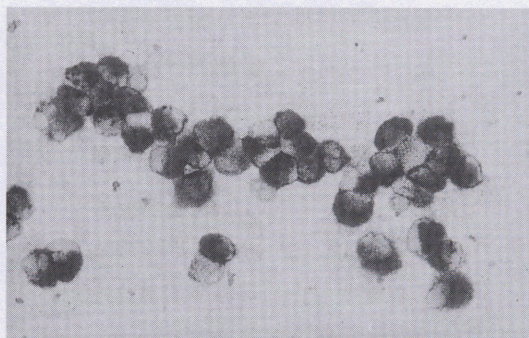


写真4 ES染色×40



組織化学染色では、写真③に示す様にDAB染色強陽性、写真④エステラーゼ二重染色では、ナフトールASD強陽性を示した。尚、ここには示さないが、ズダンブラック強陽性、PAS染色び満性陽性を示した。

CD分類では、CD1 7.1 % CD2 16.5 % CD3 11.0 % CD4 35.0 % CD5 26.9 % CD7

26.6 % CD8 14.2 % CD10 22.9 % **CD13 75.5 %** CD14 12.9 % CD19 23.4 % CD20 24.6 % **CD33 85.8 %** **HLDR 20.2 %**

以上の結果より急性前骨髄球性白血病と診断された。尚、細胞遺伝学的には通常80%以上に15番、17番染色体転座を認められるが、この症例については認められなかった。

表2 骨髄球系の推移

Graph1

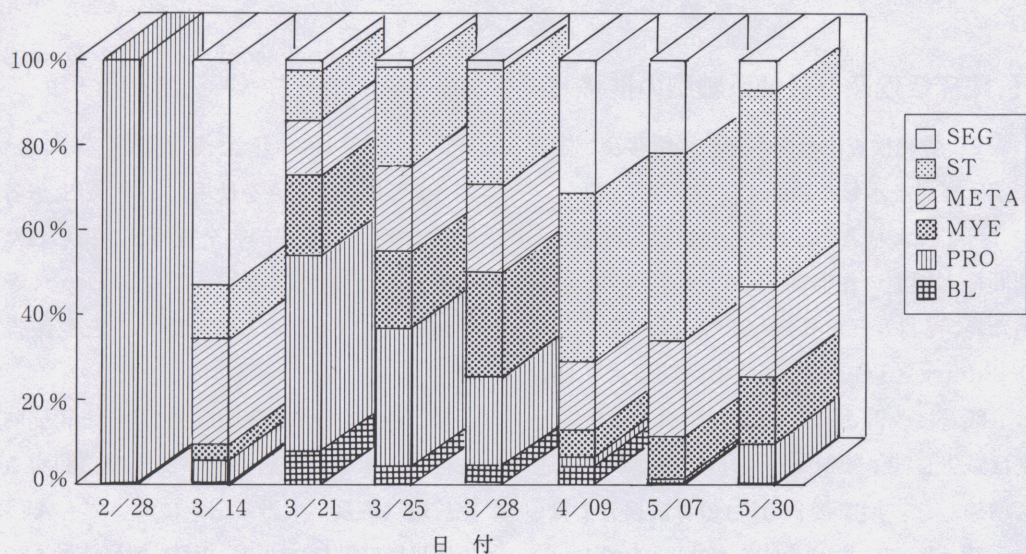
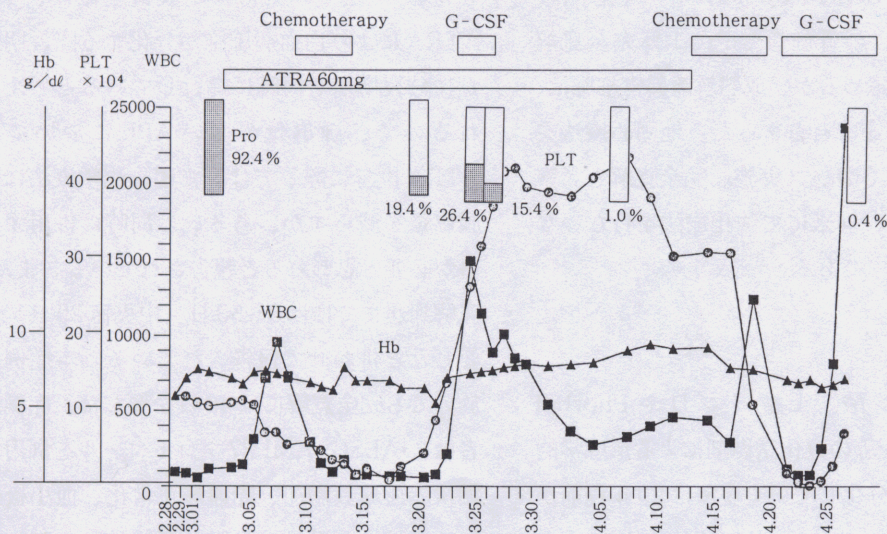


表3 Clinical Course





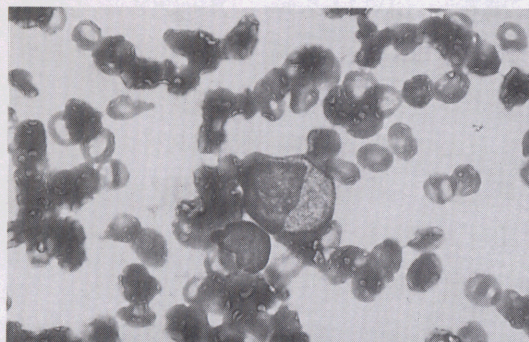


写真5 アウエル小体

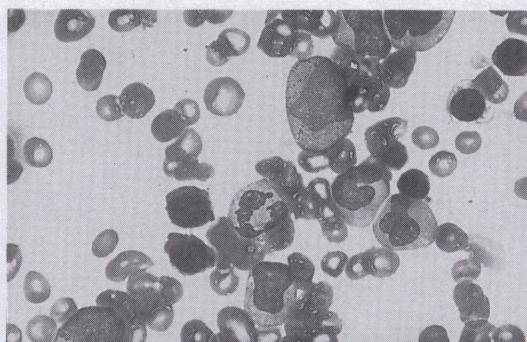


写真6 治 療 後

### 【 臨床経過及び骨髓系細胞の推移 】

表2、骨髓検査中骨髓系細胞の推移及び表3に臨床経過を示した。

3月1日より ATRA 60mg経口投与開始、1週間後末梢血の白血球  $9800/\mu\text{l}$  と増加を認めた為、3月8日より BHAC 300mg (7日) + DNR 60mg (3日) を併用。2週間目より DIC は、顕著に改善され ATRA 開始後、白血病細胞は減少し St, Seg を含む成熟細胞が、急速に増加した。治療後 25 日目の骨髓検査では、Pro 26.4%, アウエル小体を有する My 14.6% Meta 16.2% 写真⑤とクロマチン網工が、細顆粒状の St 及び Seg が、認められた。写真⑥は、治療後 40 日目の骨髓像で Pro 1% 完全寛解 (CR) で且つ認めるが、成熟解離異常細胞は、ごく小数認めるにとどまった。地固め療法を 4月11日より3コース実施。完全寛解と考察し軽快退院後、外来にて強化療法を行ないながら経過観察中である。

### 【 考 察 】

レチノイン酸、ビタミン D や Phorbol ester (TPA) 等の分化誘導剤による形態学的に成熟細胞に分化していく現象は 20 年程前から唱えられていたが、当初期待されていた

13-Cis-retinoic-acid やビタミン D<sub>3</sub> は臨床効果は乏しかった。

しかし、1988 年上海第二医科大の Dr Wang 等は、ATRA を使用し 23 例 APL 患者に於いて 96% の驚異的完全寛解が、得られた事を報告した<sup>1)</sup>。その後フランスの Degos 等のグループも 64% の CR を得たことを報告した<sup>2)</sup>。

又、厚生省がん研究助成金『治癒と再発防止を目的とする白血病の集学的治療に関する研究』班 (班長 大野竜三) に於いても ATRA の連日経口投与により、再発、難反応性を中心とする APL 22 例中 18 例 (82%) に完全寛解を得、中国・フランスの成績を確認。又、ATRA により白血病細胞が分化する際、明らかに分裂増殖も同時に進行していると考えられるので、腫瘍量の多い APL に於いての ATRA 投与に際しては、まず、化学療法にて腫瘍量を減らすか、あるいは同時に併用する事が必要と思われると報告されている。また、寛解到達までには 8~53 日 (中央値 29 日) を要したと併わせて報告されている。本症例に於いても完全寛解には 40 日を要した。症例患者は、JALSG-AML87 プロトコルを併用し網状赤血球数増加、赤血球正常化、血小板増加、末梢血分類及び骨髓分類に於ける病的細



胞の消失、並びに骨髄での正常分化、即ち骨髓球以降の成熟細胞・正常好中球の出現や赤芽球の増加を認め完全寛解と考察した。(分化過程でAuer小体を有する骨髓球、後骨髓球等を認めた。)又、副作用も皮膚や口唇の乾燥・皮膚炎・胃腸障害・骨痛・頭痛・高トリグリセリド症・肝障害等であり通常の抗白血病剤にくらべ極めて軽度で本症例に於いては高トリグリセリド症を認めた。また近年分子生物学的完全寛解を判定する為のPML-RAR  $\alpha$ キメラ遺伝子(微量残存白血病細胞)の検出が、可能となり更なる完全寛解期確定や再発の早期発見に期待が寄せられている。尚、本症例に於いての染色体分析(G分染法)は、残念ながら15番染色体・17番染色体転座が、認められなかった。諸氏報告によると80%~90%に認められると報告されているが、残りの10%に属していたか更に現行時点では判断できず、またPML-RAR  $\alpha$ キメラ遺伝子検索も実施できず不十分であった。

## 【 結 語 】

当院血液検査室に於いても ATRA 療法に於ける急性骨髓球性白血球の分化誘導法典型例(形態学的完全寛解)を経験したので報告した。

尚、この論文は第36回近畿臨床衛生検査学会にて発表したものをまとめたものです。

## 【 参 考 文 献 】

- 1) Wang Zhen-yi et al; Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of APL. Blood VOL72 : 567~578, 1988
- 2) Laurent Degos et al; All-Trans Retinoid Acid as a Differentiation Therapy for APL. I. clinical Results Blood VOL76 : 1704~1709, 1990
- 3) 大野竜三著 白血病の診断、治療 第二版(血液学ハイライト): 43~74, 1994